



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2018

---

## **Die Acid Pocket: ein neues Ziel für die Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit**

Sauter, Matthias ; Fox, Mark Robert

**Abstract:** Increased acid reflux after meals is a key feature of gastro-esophageal reflux disease (GERD) and is the most important cause for patient symptoms, particularly heartburn and acid regurgitation. Chronic acid exposure also predisposes to associated pathologies including reflux esophagitis, esophageal stricture, Barrett's esophagus, and Barrett's carcinoma (esophageal adenocarcinoma). The severity of esophageal symptoms and mucosal damage is related to two key factors, (i) the acidity of the refluxate, which depends primarily on the gastric secretory output and its distribution within the stomach, and (ii) the frequency and duration of reflux events which depends on the efficacy of the reflux barrier at the gastro-esophageal junction and the esophageal clearance function. The concept of the acid pocket is an attempt to bring these two factors into a unified patho-mechanism. The acid pocket describes an area of unbuffered, highly acidic, gastric secretion in the proximal stomach adjacent to the esophago-gastric junction (GEJ) which forms in the postprandial period and is the source of acid refluxate into the esophagus. It is observed both in healthy individuals as well as in reflux patients. However, the presence of a hiatus hernia and/or a weak lower esophageal sphincter in patients allows the acid pocket to encroach on the gastro-esophageal junction. This results in very high acid exposure of the squamous epithelium of the distal esophagus, leading to mucosal damage and symptoms. Recently, the acid pocket has been proposed as a target for pharmacological and surgical therapies of GERD. Proton pump inhibitors and related medications reduce its acidity; whereas, alginate preparations, prokinetics, and fundoplication displace it away from the gastro-esophageal junction.

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0645-7169>

Other titles: The acid pocket - a novel target for the treatment of gastro-esophageal reflux disease

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-161047>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Sauter, Matthias; Fox, Mark Robert (2018). Die Acid Pocket: ein neues Ziel für die Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 56(10):1276-1282.

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0645-7169>

# Die Acid Pocket: ein neues Ziel für die Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Matthias Sauter<sup>1,2</sup>, Mark Fox<sup>1,2</sup>

- 1) Bauchzentrum, Abteilung für Gastroenterologie, St. Claraspital, Basel, Schweiz
- 2) Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

**Running Title:** Die Acid Pocket

**Englischer Titel:** The acid Pocket – a novel target for the treatment of gastro-esophageal reflux disease

**Keywords:** Acid Pocket; Gastroösophageale Refluxkrankheit; Acid Layer, Protonen-Pumpen-Inhibitoren

Conflict of interest:

Mark Fox hat Gelder für Forschung und / oder Bildungsveranstaltungen erhalten von Nestle Research International, AstraZeneca, Reckitt Benckiser, Given Imaging/Covidien, Medical Measurement Systems und Sandhill Scientific Instruments.

Matthias Sauter: keine

**Figures:** 3

**Funding:** None

## **Abstract Deutsch**

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit stellt die häufigste Ursache für Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts dar.

Der Säurereflux in der postprandialen Phase ist der prädominante Faktor der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit (gastro-esophageal Reflux disease, GERD) und führt zu Beschwerden wie Sodbrennen und saurem Aufstossen. Die chronische Säureexposition des Ösophagus führt zudem zu Komplikationen wie der Refluxösophagitis, peptischen Stenosen, dem Barrett-Ösophagus oder dem Adenokarzinom.

Das Ausmass an mukosalen Schäden und Symptomen hängt von zwei Hauptfaktoren ab: (i) dem Säuregehalt des Refluxats, welches primär von der gastralen Säureproduktion und der Verteilung der Säure im Magen abhängt sowie (ii) der Häufigkeit / Dauer an Refluxepisoden und der Stärke der Refluxbarriere am gastro-ösophagealen Übergang. Das Konzept der Acid Pocket ist ein Versuch, diese Faktoren in einem gemeinsamen Pathomechanismus zu vereinen.

Die Acid Pocket beschreibt eine Ansammlung von Magensäure am gastroösophagealen Übergang in der postprandialen Phase, und stellt ein wichtiges Reservoir für gastro-ösophageale Refluxepisoden dar. Die Acid Pocket ist sowohl bei Gesunden wie auch bei Refluxpatienten vorhanden. Insbesondere bei Patienten mit einer Hiatushernie und / oder einem hypotensiven unteren Ösophagussphinkter kann sich die Acid Pocket aber über den gastroösophagealen Übergang hinaus in den distalen Ösophagus ausbreiten, was zu einer erhöhten Säureexposition insbesondere des distalsten Ösophagusabschnitts und somit Refluxbeschwerden führt.

In den letzten Jahren wurde die Acid Pocket als mögliches Ziel von pharmakologischen und chirurgischen GERD-Therapien postuliert. Säurehemmende Medikamente wie z.B. Protonen-Pumpen-Inhibitoren reduzieren den Säuregehalt der Acid Pocket, wogegen Alginat-Substanzen, Prokinetika und die Fundoplikatio-Operation die Acid Pocket nach distal weg vom gastroösophagealen Übergang dislozieren.

**Abstract English**

Increased acid reflux after meals is a key feature of gastro-esophageal reflux disease (GERD) and the most important cause for patient symptoms, particularly heartburn and acid regurgitation. Chronic acid exposure also predisposes to associated pathologies including reflux esophagitis, esophageal stricture, Barrett's esophagus, and Barrett's carcinoma (esophageal adenocarcinoma). The severity of esophageal symptoms and mucosal damage is related to two key factors, (i) the acidity of the refluxate which depends primarily on the gastric secretory output and its distribution within the stomach and (ii) the frequency of and duration reflux events which depends on the efficacy of the reflux barrier at the gastro-oesophageal junction and the esophageal Clearance function. The concept of the acid pocket is an attempt to bring these two factors into a unified patho-mechanism.

The acid pocket describes an area of unbuffered, highly acidic, gastric secretion in the proximal stomach adjacent to the esophago-gastric junction (GEJ) which forms in the postprandial period and is the source of acid refluxate into the esophagus. It is observed both in healthy individuals as well as in reflux patients. However, the presence of a hiatus hernia and/or a weak lower esophageal sphincter in patients allows the acid pocket to encroach on the gastro-esophageal junction. This results in very high acid exposure of the squamous epithelium of the distal esophagus leading to mucosal damage and symptoms. Recently the acid pocket has been proposed as a target for pharmacological and surgical therapies of GERD. Proton pump inhibitors and related medications reduce its acidity, whereas alginate preparations, prokinetics and fundoplication displace it away from the gastro-esophageal junction.

## Einleitung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (gastro-esophageal reflux disease, GERD) ist definiert als das Vorhandensein von refluxinduzierten mukosalen Schäden im Ösophagus oder das Auftreten von typischen Refluxsymptomen [1]. Die Prävalenz von Beschwerden wie Sodbrennen liegt in Deutschland mit bis zu 24% sehr hoch [2, 3], was zu einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Arbeitsproduktivität (1.025 Mrd. Euro Kosten aufgrund Abwesenheit vom Arbeitsplatz) führt und hohe Kosten im Gesundheitssystem (geschätzte Kosten 2011: 4.8 Mrd. Euro) verursacht [4, 5].

Die ösophageale Säureexposition stellt zudem einen wichtigen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen wie der Refluxösophagitis, der peptischen Stenose, dem Barrett-Ösophagus und dem Adenokarzinom („Barrett-Karzinom“) dar [1]. Die *Dauer* der Säureexposition im distalen Ösophagus ist ein wichtiger Faktor für das Auftreten von Refluxbeschwerden und mukosalen Schäden [6]. Deshalb spielt der *intragastrische* pH und die Verteilung der Magensekretion im Magen eine grundlegende Rolle. Die Acid Pocket beschreibt eine Ansammlung von Magensäure im Bereich des gastroösophagealen Übergangs, welche ein wichtiges Reservoir für Refluxepisoden darstellt. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet die Entstehung der Acid Pocket in der postprandialen Phase, ihre Rolle in der Pathophysiologie der Refluxerkrankung und die Wirkungsmechanismen verschiedener Therapien.

## Die Entdeckung der Acid Pocket

Nach jedem Essen wird durch den Magen eine grosse Menge saure Magensekretion produziert. So wurde in MRI-Untersuchungen nach Einnahme einer hochkalorischen Mahlzeit von 400ml durchschnittlich eine >200ml grosse Menge an Magensäure detektiert [7].

Trotz maximaler Säureproduktion *nach* einer Mahlzeit liegt der intragastrische pH in dieser Phase in pH-Metrie-Studien am höchsten, da die Magensäure von der Mahlzeit abgepuffert wird [8]. Paradoxerweise treten aber dennoch die meisten sauren Refluxepisoden während genau dieser postprandialen Phase auf. Die Säure, die für diese Refluxepisoden verantwortlich ist, stammt aus einer Region nahe des gastroösophagealen Übergangs (gastro-esophageal junction, GEJ), in welcher sich postprandial ungepufferte saure

Magensekretion [9, 10] ansammelt, die sogenannte „Acid Pocket“ oder „Acid layer“.

(Abbildung 1)

Dieses Phänomen konnte erstmals durch eine spezielle pH-Metrie-Methode nachgewiesen werden, bei welcher die pH-Sonde schrittweise aus dem proximalen Magen über den gastroösophagealen Übergang in den Ösophagus zurückgezogen wurde („pull through“-Methode) [10]. Diese Studien zeigten, dass sich direkt distal des gastroösophagealen Übergangs oberhalb der Nahrung eine Schicht ungepufferter Säure ansammelt [11-16]. Dieses Phänomen der Schichtung (acid layering) wurde Acid Pocket benannt.

In den letzten Jahren konnte die Verteilung der Magensekretion innerhalb des Magens mittels non-invasiver Verfahren wie der Szintigraphie oder spezieller MRT-Verfahren sowohl bei Gesunden als auch bei GERD-Patienten dargestellt werden [7, 9, 12, 16-18] (Abbildungen 1 und 2). So konnte gezeigt werden, dass Änderungen der Struktur und Funktion des GEJ die Bildung einer Acid Pocket begünstigen, die Lage derselben beeinflussen und den Kontakt zwischen Acid Pocket und GEJ verlängern [7, 12, 18, 19]. Das Phänomen ist am ausgeprägtesten bei Patienten mit Hiatushernie, in welcher die Acid Pocket sich über das Zwerchfell und auch über den unteren Ösophagusphinkter in die Speiseröhre ausbreiten kann (Abbildung 2).

### **Magenphysiologie und die Entstehung der Acid Pocket**

Nahe der Magenwand ist postprandial der pH am tiefsten, da dort die Säure von der Magenmukosa sezerniert wird. Die Region im Zentrum des Magens wiederum stellt den Ort der grössten Pufferung dar. Die Acid Pocket entsteht dadurch, dass die Magensekretion sich relativ schlecht mit dem Mageninhalt mischt und über den Mageninhalt hinweg „nach oben“ in den proximalen Magen sickert. Dies geschieht sowohl bei Gesunden wie auch GERD-Patienten. Im proximalen Magen gibt es in der postprandialen Phase eher wenig Kontraktionen, vielmehr kommt es zu einer Relaxation des Fundus (Akkommodation), was die Speicherung der Nahrung dient. Hierdurch ist die Vermischung von Speise und Sekretion dort aber ineffizient, was die Entstehung der Acid Pocket oberhalb der Speise begünstigt [9]. Im Gegensatz dazu finden in den distaleren Magenabschnitten starke propulsive

Kontraktionen statt, mit Ursprung in der „Pacemaker-Region“ im Bereich der kleinen Kurvatur. Diese propulsiven Kontraktionen schieben Mageninhalt gegen den Pylorus [20-22], was die Vermischung von Speise und Sekretion fördert. In diesem Bereich erfolgt die mechanische und chemische Verkleinerung der festen Speisebestandteile, bevor sie dann in den Dünndarm entleert werden [23, 24].

Gemäss verschiedener Studien bildet sich die Acid Pocket innert ca. 15 Minuten nach Ende einer Mahlzeit und bleibt bis zum Ende der Magenentleerung bestehen [12, 14, 25, 26]. Es besteht ebenfalls eine zeitliche Korrelation zwischen dem pH der Acid Pocket und dem pH im Ösophagus während einer Refluxepisode und auch dem Zeitverlauf zwischen Entstehung der Acid Pocket und dem Auftreten von Refluxepisoden [12, 27, 28]. Diese Befunde legen nahe, dass die Säure von postprandialen Refluxepisoden aus der Acid Pocket stammt und die Acid Pocket somit das Reservoir für sauren Reflux darstellt (Abbildung 1 und 2).

### **Mukosaler Schaden und Refluxsymptome**

Normalerweise liegt der Übergang zwischen tiefem gastrischen und höherem ösophagealen pH im Bereich der Z-Linie [29]. Bei GERD-Patienten kann sich allerdings die proximale Grenze der Acid Pocket bis in den distalen Ösophagus ausbreiten (Abbildungen 2 A und B). Aufgrund der Verteilung des Mageninhalts ist dieses Phänomen im Liegen stärker ausgeprägt als im Sitzen und bei Übergewicht mehr als bei Normalgewicht [30]. Das Durchsickern von ungepufferter Säure aus der Acid Pocket in den distalsten Ösophagus erklärt das Auftreten von mukosäler Schäden wie Erosionen und Barrett-Metaplasien in den ganz distalen Ösophagusabschnitten. Es ist bekannt, dass die Säureexposition im distalsten Ösophagusabschnitt sowohl bei Gesunden als auch bei GERD-Patienten deutlich höher ist als weiter proximal [13, 31, 32]. So wurde bei einer Gruppe von Patienten mit Refluxbeschwerden, unauffälliger Endoskopie und normaler konventioneller pH-Metrie (d.h. pH-Messung 5 Zentimeter oberhalb des unteren Ösophagussphinkters) eine Säuremessung 5 Millimeter oberhalb des unteren Ösophagussphinkters durchgeführt. Hierbei lag die Säureexposition 5 Millimeter oberhalb des unteren Ösophagussphinkters um ein vielfaches höher als bei der konventionellen pH-Metrie (11.7% vs. 1.8%,  $p < 0.001$ ) [32]. Dieser „distalste“ Reflux tritt v.a. in der postprandialen Phase auf, wenn der untere

Ösophagussphinkter bei GERD-Patienten eher hypotensiv und instabil ist [13, 15, 33, 34]. Begünstigt wird dies zudem durch das Vorliegen einer Hiatushernie [13, 15, 33, 34].

Auch andere, für die Ösophagusmukosa potentiell schädliche Substanzen wie Pepsin oder Gallensäuren lassen sich in der Acid Pocket nachweisen. Dies ist umso relevanter durch die Tatsache, dass diese Substanzen in saurem Milieu schädlicher für die Mukosa zu sein scheinen [35]. In in-vitro-Versuchen sind hohe Konzentrationen von Gallensäuren mit einem erhöhten Risiko für Barrett-Ösophagus, Dysplasie und maligner Entartung assoziiert.

### **Die Acid Pocket und TLESR's**

Das vermehrte Auftreten von sogenannten TLESR (transient lower esophageal relaxations; kurzzeitige Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters) nach einer Mahlzeit ist der häufigste Mechanismus für Refluxepisoden [36]. Allerdings können die TLESR alleine nicht für die erhöhte Säureexposition bei Refluxpatienten verantwortlich sein, da sie bei diesen nicht häufiger auftreten als bei Gesunden [12, 37]. Es ist vielmehr das Auftreten von saurem Reflux *während* der TLESR, das zwischen „Gesund“ und „Krank“ unterscheidet: Sehr saure Refluxepisoden ( $\text{pH} < 4$ ) sind bei Refluxpatienten viel wahrscheinlicher als wenig saure Refluxepisoden ( $\text{pH} > 4$ ); demgegenüber kommt es bei Gesunden während TLESR eher zu Luftaufstossen [37]. Auch die ösophageale Clearance, also die Fähigkeit der Speiseröhre, die Flüssigkeit wieder nach unten zu transportieren und sich von der Säure zu „reinigen“, funktioniert bei Refluxpatienten weniger gut als bei Gesunden [37]. Die Acid Pocket ist möglicherweise für einige dieser Pathomechanismen mitverantwortlich. Sie tritt zwar sowohl bei Gesunden als auch Refluxpatienten auf [13]; es gibt jedoch Hinweise, dass die Acid Pocket bei Refluxpatienten anders positioniert ist oder sich anders zusammensetzt. So konnte gezeigt werden, dass der direkte Kontakt zwischen der Acid Pocket und dem gastroösophagealen Übergang in der postprandialen Phase bei Refluxpatienten länger besteht als bei Gesunden [7]. Als solches könnte die Acid Pocket ein relevanter Faktor sein, der Refluxkranke von Gesunden unterscheidet.

### **Acid Pocket und die Hiatushernie**



Änderungen der *Anatomie* des gastroösophagealen Übergangs spielen bei der Reflux-Pathogenese eine zentrale Rolle. Bei Gesunden liegt der untere Ösophagussphinkter auf Höhe bzw. knapp unterhalb des Zwerchfells. Zudem ist der „Einmündungswinkel“ des Ösophagus in den Magen spitz (sog. *His-Winkel*). Dies wird durch die „clasp“ und „sling“ Muskelfasern der Kardia aufrechterhalten [38, 39]. Dieser Winkel dient als eine Art Ventil gegenüber Reflux von Flüssigkeit aus der Kardia in den Ösophagus.

Bei einem Teil der Refluxpatienten „gleiten“ der untere Ösophagussphinkter und das Zwerchfell phasenweise „auseinander“, so dass kurzzeitig eine kleine Hiatushernie entsteht. Zudem wird der Einmündungswinkel weniger spitz, was den Ventil-Mechanismus des gastroösophagealen Übergangs schwächt. Je ausgeprägter diese Änderungen sind, desto mehr kommt es zu einer Schwächung der Refluxbarriere. Zudem besteht bei vielen Refluxpatienten eine Beeinträchtigung der ösophagealen Clearance [40, 41]. Beides resultiert in einer Erhöhung der ösophagealen Säureexposition [42, 43]. Diese veränderte Anatomie beeinflusst auch die Position und Grösse der Acid Pocket. Insbesondere ihre Position in Relation zum ösophagogastralen Übergang ist grundlegend. Wenn sie bis nach oberhalb des Zwerchfells reicht, sind TLESR-assoziierte saure Refluxepisoden viel häufiger sauer als wenn sie unterhalb endet [12]. Das Vorhandensein einer Hiatushernie und einer Acid Pocket supradiaphragmal stellen beides Risikofaktoren für eine saure Refluxepisode während einer TLESR dar [12].

Auch gibt es Hinweise, dass im Gegensatz zu den TLESR-assoziierten Refluxepisoden, welche bei Gesunden und Refluxpatienten auftreten, es bei Refluxpatienten ausserhalb von TLESR's und nur im Falle einer grossen Hiatushernie auftretende Refluxepisoden gibt, welche auch den proximalen Ösophagus erreichen. Dieses Phänomen der Refluxepisoden ausserhalb von TLESR wird nur bei Refluxpatienten beobachtet [39, 44].

### **Medikamentöse und chirurgische Therapie-Aspekte der Acid Pocket**

Die Acid Pocket ist durch Medikamente und auch chirurgische Therapien beeinflussbar. Prokinetika, die den Magentonus proximal erhöhen und die Magenentleerung fördern, können die Acid Pocket reduzieren bzw. nach distal unter das Zwerchfell „verschieben“. Die Gabe von Erythromycin oder ähnlichen Makroliden führt zu einer Dislokation der Acid Pocket [45, 46] nach distal. Demgegenüber hat Sumatriptan, welches den proximalen Magen

relaxiert, einen gegenteiligen Effekt [45]. Baclofen wiederum, ein Gamma-Aminobuttersäure-Agonist, welcher den Druck des unteren Ösophagosphinkters erhöht, führt zu einer Reduktion der Acid Pocket bei Gesunden [47, 48]. Auch vermag Baclofen den Einmündungswinkel des Ösophagus in den Magen bei Refluxpatienten zu beeinflussen [39],

Der Einfluss von PPI's auf die Acid Pocket ist mannigfaltig; unter PPI-Therapie wird die Acid Pocket kleiner [7, 27, 49, 50]. Auch befindet sie sich viel eher unterhalb des Zwerchfells [27], und der pH steigt an von ~pH 1 auf ~pH 4. Zudem ist die Kontaktzeit von Acid Pocket und gastroösophagealem Übergang bei Refluxpatienten und Gesunden nach PPI-Gabe gleichlang, ohne PPI bei Refluxpatienten im Vergleich mit Gesunden aber verlängert [7].

Schon längeren Einsatz in der Refluxkrankheit finden Alginat, das Salz der Alginsäure, welches das strukturgebende Element in der Zellwand gewisser Algen darstellt und beim Kontakt mit Säure präzipitiert [51-55]. Alginat reduzierten die Anzahl Refluxepisoden und die ösophageale Säureexposition in Refluxpatienten [51] (Abbildung 3 B). Nun konnte mittels bildgebenden Untersuchungen gezeigt werden, dass sich nach Gabe einer flüssigen Mahlzeit und anschliessend einer Alginat/Antazid-Kombination (Gaviscon) eine semisolide Masse bildet, die auf der Mahlzeit schwimmt, genau im Bereich der Acid Pocket [52, 56] (Abbildung 3). In MRI-Studien sammelte sich das Alginat nach einer Mahlzeit direkt unterhalb des gastroösophagealen Übergangs an und bildete eine solide Masse. Dies führt zu einer Art Blockade im Bereich des gastroösophagealen Übergangs, wohingegen einfache Antazida (z.B. Alucol) schnell in den distalen Magen absinken (Abbildung 3 A und B) [52]. Die Acid Pocket wird nach distal „verschoben“, weg vom gastroösophagealen Übergang [55], was zu einer Reduktion der Anzahl saurer Refluxepisoden im Vergleich zur Gabe von Antaziden von ca. 50% führt. Dieser Effekt konnte sowohl in aufrechter als auch im liegender Position beobachtet werden [52, 57]. Auch in randomisierten doppelblinden Studien konnten die Alginat Reflux- bzw. dyspeptische Symptome reduzieren [58]. Weitere Studien haben den erfolgreichen Einsatz von Alginaten als „add on“-Therapie bei Therapie-resistenten Refluxsymptomen unter PPI bestätigt [59].

Operative Vorgehen wie die Antirefluxoperation nach Nissen, die distale Gastrektomie und die Y-Roux-Magen-Bypass-Operation haben einen wichtigen Effekt auf die Acid Pocket [60-64]. Nach diesen Eingriffen ist das Wiederauftreten einer Acid Pocket höchst selten, was in

Anbetracht der einschneidenden Änderungen der gastroösophagealen Anatomie und Physiologie nicht erstaunt [60].

### **Zusammenfassung**

Die postprandiale Acid Pocket ist ein wichtiger Pathomechanismus einerseits als Reservoir von Magensäure für gastroösophagealen Reflux und andererseits als Mechanismus für Ansäuerung des Ösophagus im distalsten Bereich in der postprandialen Phase. Das Ausmass und die genaue Position der Acid Pocket scheinen bei Refluxpatienten von entscheidender Bedeutung zu sein, da Refluxepisoden v.a. auftreten, wenn die Acid Pocket bis nach oberhalb des Zwerchfells reicht, ein Phänomen, dass v.a. bei einer Hiatushernie auftritt. Alle effektiven pharmakologischen und chirurgischen Therapien der Refluxerkrankung haben einen Effekt auf die Azidität, das Ausmass und/oder die Position der Acid Pocket.

Aufgrund dieser klinischen Relevanz muss es ein wichtiges Ziel der medikamentösen GERD-Therapie sein, die Acid Pocket nach distal zu verschieben und/oder sie zu reduzieren. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass etablierte Reflux-Medikamente einen Einfluss auch auf die Acid Pocket haben, was vermutlich zu ihrer Effektivität mit beiträgt. Dies unterstreicht die Acid Pocket als wichtiges Ziel zukünftiger Therapien der gastroösophagealen Refluxkrankheit.

## Referenzen

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 43.
2. Haag S, Andrews JM, Gapasin J et al. A 13-nation population survey of upper gastrointestinal symptoms: prevalence of symptoms and socioeconomic factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Mar;33(6):722-9.
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014 Jun;63(6):871-80.
4. Anderson P, Dalziel K, Davies E et al. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 2: The economic impact and burden of digestive disorders. *United European Gastroenterol J*. 2014 Dec;2(6):544-6.
5. Darba J, Kaskens L, Plans P et al. Epidemiology and societal costs of gastroesophageal reflux disease and Barrett's syndrome in Germany, Italy and Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Apr;11(2):225-32.
6. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1053-61.
7. Steingoetter A, Sauter M, Curcic J et al. Volume, distribution and acidity of gastric secretion on and off proton pump inhibitor treatment: a randomized double-blind controlled study in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) and healthy subjects. *BMC Gastroenterol*. 2015 Sep 02;15:111.
8. Fisher RS, Sher DJ, Donahue D et al. Regional differences in gastric acidity and antacid distribution: is a single pH electrode sufficient? *Am J Gastroenterol*. 1997 Feb;92(2):263-70.
9. Goetze O, Treier R, Fox M et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Jul;21(7):725-42.
10. Fletcher J, Wirz A, Young J et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-83.
11. Mason RJ, Oberg S, Bremner CG et al. Postprandial gastroesophageal reflux in normal volunteers and symptomatic patients. *J Gastrointest Surg*. 1998;2(4):342-9.
12. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid Pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010 Apr;59(4):441-51.
13. Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid Pocket. *Gut*. 2008 Mar;57(3):292-7.
14. Clarke AT, Wirz AA, Seenan JP et al. Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic. *Gut*. 2009 Jul;58(7):904-9.
15. Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK et al. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: "acid Pocket" versus "acid film". *Am J Gastroenterol*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Dec;102(12):2633-41.
16. Hila A, Bouali H, Xue S et al. Postprandial stomach contents have multiple acid layers. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Aug;40(7):612-7.
17. Kuiken S, Van Den Elzen B, Tytgat G et al. Evidence for pooling of gastric secretions in the proximal stomach in humans using single photon computed tomography. *Gastroenterology*. 2002 Dec;123(6):2157-8; author reply 8.
18. Sauter M, Curcic J, Menne D et al. Measuring the interaction of meal and gastric secretion: a combined quantitative magnetic resonance imaging and pharmacokinetic modeling approach. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Jul;24(7):632-8, e272-3.
19. Boeckxstaens GE. Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid Pocket. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Dec;24(6):821-9.
20. Indireskumar K, Brasseur JG, Faas H et al. Relative contributions of "pressure pump" and "peristaltic pump" to gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000 Apr;278(4):G604-16.

21. Kwiatek MA, Fox MR, Steingoetter A et al. Effects of clonidine and sumatriptan on postprandial gastric volume response, antral contraction waves and emptying: an MRI study. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Sep;21(9):928-e71.
22. Loewenstein MS. Physiology of the gastrointestinal tract. Edited by Leonard R. Johnson. 1,492 pp. New York: Raven Press, 1981. *Hepatology.* 1982;2(6):891-.
23. Meyer JH, Dressman J, Fink A, Amidon G. Effect of size and density on canine gastric emptying of nondigestible solids. *Gastroenterology.* 1985;89(4):805-13.
24. Brown BP, Schulze Delrieu K, Schrier JE, Abu Yousef MM. The configuration of the human gastroduodenal junction in the separate emptying of liquids and solids. *Gastroenterology.* 1993;105(2):433-40.
25. Simonian HP, Vo L, Doma S et al. Regional postprandial differences in pH within the stomach and gastroesophageal junction. *Dig Dis Sci.* 2005 Dec;50(12):2276-85.
26. Grigolon A, Cantu P, Bravi I et al. Subcardial 24-h wireless pH monitoring in gastroesophageal reflux disease patients with and without hiatal hernia compared with healthy subjects. *Am J Gastroenterol.* 2009 Nov;104(11):2714-20.
27. Rohof WO, Bennink RJ, Boeckxstaens GE. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid Pocket in the stomach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul;12(7):1101-7 e1.
28. Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H, Boeckxstaens GE. Increased proximal reflux in a hypersensitive esophagus might explain symptoms resistant to proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Oct;12(10):1647-55.
29. Shaker R, Dodds WJ, Kahrilas PJ et al. Relationship of intraluminal pH and pressure within the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(7):812-6.
30. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):639-49.
31. Mekapati J, Knight LC, Maurer AH et al. Transsphincteric pH profile at the gastroesophageal junction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;6(6):630-4.
32. Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KE. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut.* 2004 Feb;53(2):168-73.
33. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux. *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2):334-40.
34. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut.* 2014 Jul;63(7):1185-93.
35. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jul;34(2):146-65.
36. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2529-32.
37. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2569-74.
38. Curcic J, Fox M, Kaufman E et al. Gastroesophageal junction: structure and function as assessed by using MR imaging. *Radiology.* 2010 Oct;257(1):115-24.
39. Curcic J, Schwizer A, Kaufman E et al. Effects of baclofen on the functional anatomy of the oesophago-gastric junction and proximal stomach in healthy volunteers and patients with GERD assessed by magnetic resonance imaging and high-resolution manometry: a randomised controlled double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Nov;40(10):1230-40.
40. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ et al. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology.* 1986 Oct;91(4):897-904.
41. Daum C, Sweis R, Kaufman E et al. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Jun;23(6):517-e200.
42. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology.* 1988 Jan;94(1):73-80.
43. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut.* 1999 Apr;44(4):476-82.

Formatiert: Deutsch (Schweiz)

Formatiert: Deutsch (Schweiz)

44. Curcic J, Roy S, Schwizer A et al. Abnormal structure and function of the esophagogastric junction and proximal stomach in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2014 May;109(5):658-67.
45. Boecxstaens V, Bisschops R, Blondeau K et al. Modulation of the postprandial acid and bile Pockets at the gastro-oesophageal junction by drugs that affect gastric motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jun;33(12):1370-7.
46. Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA et al. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid Pocket in the postprandial period. *Gut*. 2012 Dec;61(12):1670-7.
47. Scarpellini E, Boecxstaens V, Broers C et al. Effect of baclofen on gastric acid Pocket in subjects with gastroesophageal reflux disease symptoms. *Dis Esophagus*. 2016 Nov;29(8):1054-63.
48. Scarpellini E, Boecxstaens V, Farre R et al. Effect of baclofen on the acid Pocket at the gastroesophageal junction. *Dis Esophagus*. 2015 Jul;28(5):488-95.
49. Morgan D, Pandolfino J, Katz PO et al. Clinical trial: gastric acid suppression in Hispanic adults with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease - comparator study of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jul;32(2):200-8.
50. Vo L, Simonian HP, Doma S et al. The effect of rabeprazole on regional gastric acidity and the postprandial cardia/gastro-oesophageal junction acid layer in normal subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jun 01;21(11):1321-30.
51. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E et al. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jan 01;21(1):29-34.
52. Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A et al. Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jun;37(11):1093-102.
53. Corvaglia L, Spizzichino M, Zama D et al. Sodium Alginate (Gaviscon(R)) does not reduce apnoeas related to gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2011 Dec;87(12):775-8.
54. Atasay B, Erdevi O, Arsan S, Turmen T. Effect of sodium alginate on acid gastroesophageal reflux disease in preterm infants: a pilot study. *J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;50(11):1267-72.
55. Kwiatak MA, Roman S, Fareeduddin A et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid Pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(1):59-66.
56. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid Pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11(12):1585-91; quiz e90.
57. De Ruigh A, Roman S, Chen J et al. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Sep;40(5):531-7.
58. Leiman DA, Riff BP, Morgan S et al. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2016 Sep 26.
59. Manabe N, Haruma K, Ito M et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus*. 2012 Jul;25(5):373-80.
60. Herbella FA, Vicentine FP, Silva LC, Patti MG. Postprandial proximal gastric acid Pocket and gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2012 Sep-Oct;25(7):652-5.
61. Herbella FA, Vicentine FP, Silva LC, Patti MG. Postprandial proximal gastric acid Pocket in patients after distal gastrectomy. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Dec;23(12):1081-3.
62. Herbella FA, Vicentine FP, Del Grande JC, Patti MG. Postprandial proximal gastric acid Pocket in patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc*. 2011 Oct;25(10):3198-201.

Formatiert: Deutsch (Schweiz)

63. Herbella FA, Vicentine FP, Del Grande JC, Patti MG. Postprandial proximal gastric acid Pocket and gastric pressure in patients after gastric surgery. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Jan;23(1):52-5, e4.
64. Herbella FA, Vicentine FP, Del Grande JC et al. Postprandial proximal gastric acid Pocket in patients after Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg.* 2010 Nov;14(11):1742-5.

## Figure Legends

### Abbildung 1:

Darstellung der Acid Pocket bei einem Refluxpatienten in der hochauflösenden pH-Metrie (A), einem koronaren abdominalen MRT-Bild und einer 3D-Rekonstruktion des MRI-Bildes.

Bild 1A: Der pH ist farbig dargestellt, rote Farbe stellt  $\text{pH} < 2$  dar. Es zeigt sich eine „Säure-Schicht“ unmittelbar unterhalb des gastro-ösophagealen Übergangs (GOJ), der mittlere Magen wiederum ist in der postprandialen Phase nicht sehr sauer.

Bild 1B: Koronare MRT des Abdomens nach Einnahme einer flüssigen Testmahlzeit, der Patient liegt auf dem Rücken. Der Magen ist rot umrandet. Oberhalb der mit Gadolinium DOTA markierten Mahlzeit zeigt sich eine Schicht mit Magensekretion, die der Mahlzeit „aufschwimmt“.

Bild 1C: 3D-Rekonstruktion eines MRI-Bildes, Patient in linker Seitenlage, nach Einnahme derselben flüssigen Mahlzeit. Die Verdünnung der Mahlzeit durch Magensekretion wird durch Änderung der T1-Zeit in jedem Voxel quantitativ extrapoliert. Distal zeigt sich praktisch reine Mahlzeit, nach proximal nimmt der Anteil an Magensekretion zu, im Bereich der Acid Pocket liegt der Anteil an Magensekretion bei  $> 75\%$ . Der gastro-ösophageale Übergang hat direkten Kontakt zur Acid Pocket. Adaptiert von Steingötter et al. BMC Gastroenterology 2015 (7).

### Abbildung 2:

A und B zeigen eine hochauflösende Impedanz-Manometrie. In einer gesunden Person (A) mit „stabilem“ gastroösophagealen Übergang (GEJ) zeigt sich dieser als ein einzelnes Druckband, da der untere Ösophagussphinkter und der Hiatus auf gleicher Höhe sind. Die Acid Pocket (violett) befindet sich unterhalb des gastro-ösophagealen Übergangs. Beim Refluxpatienten mit einer Hiatushernie (B) ist die Refluxbarriere geschwächt. Zwerchfell und unterer Ösophagussphinkter liegen auseinander (GEJ mit doppeltem Druckband), die Acid Pocket breitet sich über den Hiatus und den unteren Ösophagussphinkter aus, bis in den distalen Ösophagus hinein.



Abbildung C: Szintigraphie der Acid Pocket bei einem Refluxpatienten mit einer grossen Hiatushernie. Die Säure wird mit Injektion von Technecium-Pertechnit dargestellt, der gastro-ösophageale Übergang und der Hiatus werden mit radio-aktiv markierten Clips markiert. Es zeigt sich ein ausgeprägtes Säuresignal im Bereich der Hernie oberhalb des Hiatus. Ein weniger intensives Signal zeigt sich auch im distalen Ösophagus, was die Ausbreitung der Acid Pocket über den gastro-ösophagealen Übergang hinaus demonstriert. Adaptiert von Beaumont et al. 2010 (12).

### **Abbildung 3:**

3D-Rekonstruktion eines MRT-Bildes, Patient in Links-Seitenlage, nach Einnahme einer Testmahlzeit sowie einer Alginat-Antacid-Kombination (A) oder einem Antazidum (B). Das Alginat-Präparat (Gaviscon, Reckitt Benckiser) fällt im Kontakt mit Magensäure aus und führt zu einer semi-soliden Schicht auf der Oberfläche der Mahlzeit im proximalen Magen. Hierdurch wird die Acid Pocket nach distal „verschoben“, zudem bildet die semi-solide Masse ein mechanisches Hindernis gegen postprandialen Reflux. Im Gegensatz hierzu sinkt das Antazid rasch in den distalen Magen ab. Bei postprandialer Beobachtung zeigt sich, dass die Alginat-Masse für mind. 30 Minuten im proximalen Magen zu verbleiben scheint, und Reflux-Episoden und Säureexposition in dieser Zeit sind im Gegensatz zur Antazid-Gabe signifikant reduziert werden (C). Bilder adaptiert von Sweis et al. Aliment Pharm Ther 2013 (52).